



PCT/PL03/00099

**Z A Ś W I A D C Z E N I E**

RECEIVED	
24 MAR 2004	
WIPO	PCT

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
 Warszawa., Polska

złożyła w Urzędzie Patentowym Rzeczypospolitej Polskiej dnia 04 października 2002 r. podanie o udzielenie patentu na wynalazek pt.: „Sposób wytwarzania 17  $\beta$ -hydroksy-7  $\alpha$ -metylo-19-nor-17  $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-onu.”

Dołączone do niniejszego zaświadczenia opis wynalazku, zastrzeżenia patentowe i rysunki są wierną kopią dokumentów złożonych przy podaniu w dniu 04 października 2002 r.

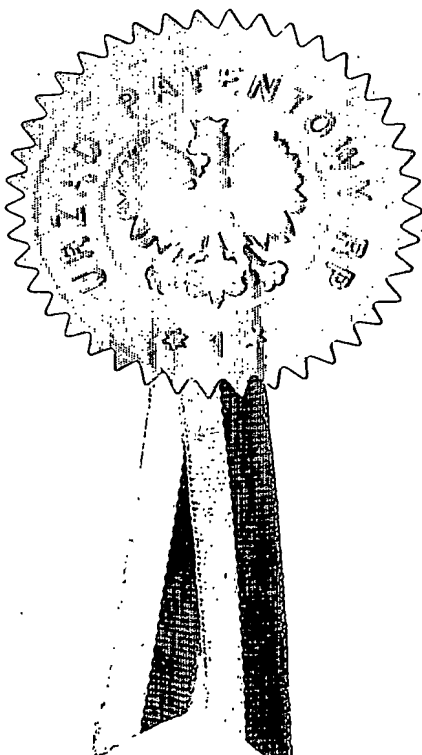
Podanie złożono za numerem P-356465.

Warszawa, dnia 10 marca 2004 r.

z upoważnienia Prezesa

*Barbara Zabczyk*  
 inż. Barbara Zabczyk

Naczelnik



**PRIORITY  
 DOCUMENT**  
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

5

10

Sposób wytwarzania 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-  
5(10)-en-20-yn-3-onu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 17 $\beta$ -  
hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-onu.

17 $\beta$ -Hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-  
15 yn-3-on, znany jako tibolon, czyli 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-  
7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-3-on, łączy w sobie działanie  
estrogenne, progestagenne i słabo androgenne i stosowany jest  
jako substancja aktywna leku (Livial®) do leczenia symptomów  
postmenopauzalnych oraz w prewencji osteoporozy u kobiet.

20 Większość dotychczas ujawnionych metod syntezy tibolonu  
wykorzystuje jako kluczowy związek pośredni 17 $\beta$ -hydroksy-3-  
metoksy-7 $\alpha$ -metylo-1,3,5(10)-estratrien, który według metody  
przedstawionej w holenderskim zgłoszeniu patentowym nr  
6406797 poddaje się reakcji redukcji Bircha, grupę 17-  
25 hydroksylową w produkcie reakcji Bircha utlenia się w reakcji  
Oppenauera do grupy 17-ketonowej, po czym w następnym etapie  
przeprowadza się addycję acetylenku, uzyskując 17 $\alpha$ -etynylo-  
17 $\beta$ -hydroksy-3-metoksy-7 $\alpha$ -metylo-2,5(10)-estradien. Związek

ten poddaje się hydrolizie w łagodnych warunkach kwasowych. W alternatywnych wariantach tej metody (np. van Vliet, N.P. et al. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1986, 105, 111) przed reakcją z acetylenkiem grupę 3-ketonową zabezpiecza się w postaci 3,3-dimetyloacetalu i w ostatnim etapie hydrolizuje się tak otrzymany 3,3-dimetoksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren. Selektywność hydrolizy i czystość otrzymywanego produktu zależy w znacznym stopniu od zastosowanych warunków reakcji. Odbezpieczanie dimetyloacetalu w warunkach słabo kwasowych daje prawie wyłącznie 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-on, natomiast zastosowanie mocniejszych kwasów powoduje powstawanie sprzężonego izomeru 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17-pregn-4-en-20-yn-3-onu, stanowiącego niepożądane zanieczyszczenie substancji farmaceutycznej.

Wszystkie ujawnione metody syntezy tibolonu wykorzystujące 17 $\beta$ -hydroksy-3-metoksy-7 $\alpha$ -metylo-1,3,5(10)-estratrien, wymagają redukcji aromatycznego pierścienia A metodą Bircha (March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4-te wydanie, str. 781), prowadzącą do pochodnych 2,5(10)-estradienu. Z uwagi na konieczność stosowania dużego nadmiaru ciekłego amoniaku oraz piroforycznych metali, takich jak sód lub lit, metoda Bircha jest trudna do przeprowadzenia w skali technicznej.

Także otrzymywanie 17 $\beta$ -hydroksy-3-metoksy-7 $\alpha$ -metylo-1,3,5(10)-estratrienu obarczone jest licznymi niedogodnościami wynikającymi z konieczności stosowania trudno dostępnych wyjściowych związków steroidowych, bądź też

uciążliwych warunków syntezy, np. niskotemperaturowej reakcji z zasadą LIDAKOR, dużego nadmiaru związków boru i nadtlenków (Tedesco, R. et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7997). Metody te nie są zatem odpowiednie do syntezy w dużej skali.

5        Trudności te próbuje się przezwyciężyć stosując do syntezy tibolonu zamiast 17 $\beta$ -hydroksy-3-metoksy-7 $\alpha$ -metylo-1,3,5(10)-estratrienu inne związki wyjściowe, jak dioctan 6-dehydro-19-hydroksytestosteronu (van Vliet, N.P. et al. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1986, 105, 111), które są jednak  
10        związkami trudno dostępnymi.

Wszystkie opisane metody wytwarzania tibolonu wymagają hydrolizy pochodnej 3,3-dimetoksyłowej 5(10)-estrenu lub pochodnej 3-metoksyłowej 2,5(10)-estradienu.

Obecnie nieoczekiwanie okazało się, że można uniknąć  
15        opisanych niedogodności i wytwarzać tibolon w dużej skali z łatwiej dostępnych związków wyjściowych, stosując w reakcji hydrolizy 3,3-acetal pochodnej 5(10)-estrenu o pięcioczłonowym pierścieniu 1',3'-dioksolanowym, w którym atom C(3) szkieletu steroidowego stanowi zarazem atom C(2')  
20        ugrupowania 1',3'-dioksolanowego. Tego rodzaju ketale otrzymuje się w wyniku reakcji grupy 3-ketonowej 19-norsteroidowych 4-en-3-onów z wicynalnymi diolami, w której utworzeniu 3,3-ketalu towarzyszy przegrupowanie wiązania podwójnego z pozycji 4,5 do pozycji 5(10) szkieletu  
25        steroidowego.

Ketalizacja grupy 3-okso jest często stosowana w chemii steroidów. Przegląd metod otrzymywania acetalu ze związków karbonylowych przedstawiono w „Methods for the Preparation of

Acetals from Alcohols or Oxiranes and Carbonyl Compounds", w „Synthesis" (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981, str. 501-522). Ugrupowanie ketalowe najczęściej otrzymuje się w wyniku przyłączenia do grupy karbonylowej odpowiedniego diolu. Na przykład 3,3-etylenodioksyketales otrzymuje się w reakcji z glikolem etylenowym. Inne, w których ugrupowanie ketalu stanowi pierścień dioksolanowy skondensowany z pierścieniem aromatycznym lub nasyconym otrzymuje się stosując odpowiednie dihydroksypochodne, takie jak na przykład katechol.

W przypadku ketalizacji 19-norsteroidów o strukturze 4-en-3-onu, zależnie od struktury wyjściowej pochodnej steroidowej i zastosowanych warunków, reakcja z diolem prowadzi jednak do otrzymania różnych produktów przegrupowania.

Mechanizm tworzenia steroidowych 3,3-etylenodioksy-pochodnych ze steroidowych 4-en-3-onów oraz stosowane w takich reakcjach katalizatory kwasowe poddano szczegółowej dyskusji w pracy De Leeuw, J.W. et al. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1973, 92, 1047. Autorzy pracy stwierdzili, że wzajemna proporcja otrzymywanych 3,3-etylenodioksy pochodnych 4-enów i 5-enów zależy w istotny sposób od rodzaju użytego katalizatora kwasowego. Z pracy De Leeuw et al. wynika, że ustalenie struktury produktu reakcji glikolu etylenowego ze steroidowym 4-en-3-onem powinno być oparte o dane fizykochemiczne uzyskane dla tego produktu, zwłaszcza w przypadkach, gdy nie są dokładnie znane warunki prowadzenia reakcji tworzenia ketalu, a w szczególności, gdy

nie jest znana moc użytego kwasu. W przypadku braku danych fizykochemicznych strukturę produktów takich reakcji ketalizacji należy uznać za nieustaloną.

Reakcja ketalizacji 19-norsteroidowych 4-en-3-onów stanowi pierwszy etap dwuetapowego procesu tzw. dekoniugacji sprzężonych ketonów, omówiony na przykład w pracy Liu, A. et al. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2113. Ketalizacja 17-hidroksysteroidów i 17-hidroksy-17-etynylosteroidów posiadających grupę 19-metylową powoduje dekoniugację ugrupowania 4-en-3-onu i przesunięcie wiązania podwójnego w pozycję 5 (*Steroids* 60: 1995, str. 414-422; *J. Org. Chem.* 54(21), 1989, str.5180-5182).

Z kolei ketalizacja pochodnych 19-nor-4-en-3-onu nie posiadających grupy metylowej w pozycji 7 $\alpha$  (19-nortestosteronu i 19-noretisteronu) wobec kwasu p-toluenosulfonowego, stężonego kwasu siarkowego lub żywicy Amberlyst-15 prowadzi do uzyskania równomolowych ilości dwu izomerycznych ketali, 5(10)-enu- i 5-enu, podczas gdy przy zastosowaniu chlorotrimetylosilanu uprzywilejowane jest powstawanie izomeru 5(10)-en (Negi A.S. et al., *Synth. Commun.* 27(13), 1997, str.2197-2201).

W rozwiązaniu według wynalazku w reakcji hydrolizy stanowiącej ostatni etap otrzymywania tibolonu o wzorze 1 stosuje się 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu, przedstawiony wzorem 2, w którym podstawniki R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> stanowią atomy wodoru albo grupy alkilowe C<sub>1-4</sub> lub R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone w pierścieniu dioksolanowym tworzą pierścień

alicykliczny podczas gdy  $R_2$  i  $R_4$  stanowią atomy wodoru albo  $R_1$  i  $R_3$  łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone w pierścieniu dioksolanowym tworzą pierścień aromatyczny podczas gdy  $R_2$  i  $R_4$  razem wzięte tworzą wiązanie chemiczne  
 5 należące do aromatycznym do pierścienia aromatycznego.

Ketale odpowiednie do wykorzystania w tym sposobie stanowią na przykład 3,3-etylenodioksyketal, ketal o strukturze 4',4'-dimetyldioksolanu lub ketal o strukturze 4',5'-benzodioksolanu, w których atom C(3) szkieletu  
 10 steroidowego odpowiada atomowi C(2') w pierścieniu dioksolanu.

Zgodnie z wynalazkiem, poddając reakcji hydrolizy ketal o wzorze 2 otrzymuje się jako zasadniczy produkt reakcji 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-on,  
 15 czyli tibolon. Oprócz tibolonu może powstawać produkt uboczny przedstawiony wzorem 3, 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-on (7 $\alpha$ -metylonoretindron), znany z holenderskiego zgłoszenia patentowego nr 6604606. Po oddzieleniu od tibolonu przez krystalizację i/lub chromatograficznie, można go  
 20 wykorzystać jako niezależną substancję farmakologicznie aktywną.

Jednakże, zgodnie z wynalazkiem produkt uboczny, 7 $\alpha$ -metylonoretindron o wzorze 3, korzystnie poddaje się ketalizacji do pochodnej o wzorze 2 i ponownie stosuje w  
 25 reakcji hydrolizy.

Rozwiązanie według wynalazku wykorzystuje do otrzymywania tibolonu 3,3-ketale o strukturze 5(10)-enu, odpowiadającej budowie pożądanego produktu końcowego. Ketale

5 takie otrzymać można w wyniku przesunięcia wiązania podwójnego z pozycji 4 do pozycji 5(10) w reakcji 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-onu lub 7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-onów z wicynalnymi diolami. Umożliwia to zastosowanie jako związków wyjściowych w syntezie tibolonu stosunkowo łatwo dostępnych 4-en-3-on-pochodnych 19-norsteroidów.

Struktura jednego z ketali odpowiednich do stosowania zgodnie z wynalazkiem, a mianowicie 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu, zaproponowana została w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych nr US 4,252,800 i US 4,308,265 jako struktura związku pośredniego w syntezie enantanu 7 $\alpha$ -metylonoretindronu (19-norsteroidowy 4-en-3-on), wychodzącej z 3-metoksy-7 $\alpha$ -metylo-1,3,5(10)-estratrien-3-onu. Struktura 3,3-etylenodioksyketali otrzymywanych w tej syntezie nie została jednak w żaden sposób udokumentowana. W szczególności nie jest wiadome, czy reakcja przebiegała przez 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren, 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5-estren czy przez 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren. W dokumentach patentowych US 4,252,800 i US 4,308,265 nie są też przytoczone żadne szczegóły odnośnie sposobu wytwarzania 3,3-etylenodioksyketalu. Powyższe patenty jednoznacznie wskazują, że głównym produktem reakcji hydrolizy ketalu jest 7 $\alpha$ -metylonoretindron, nie dają natomiast żadnych wskazówek co do otrzymywania tą drogą pochodnych 19-norsteroidowych 3-keto-5(10)-estrenów.



Tymczasem wiadomo, że struktura produktu hydrolizy ugrupowania ketalowego zasadniczo zależy od zastosowanych w tej reakcji warunków.

W obecności mocnego kwasu, np. kwasu solnego, 5 odszczepieniu grupy zabezpieczającej towarzyszy ponowne sprzężenie wiązań nienasyconych i z 19-norsteroidowych 3,3-etylenodioksy-5(10)-enów oraz 19-norsteroidowych 3,3-etylenodioksy-5-enów otrzymuje się produkty 19-norsteroidowe posiadające w cząsteczce ugrupowanie 4-en-3-onu (Liu, A. et 10 al. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2113; EP 0 700 926; US 4,252,800; US 4,308,265).

Z kolei zastosowanie do hydrolizy kwasu słabszego, na przykład kwasu octowego (GB 2 185 257 A) lub kwasu malonowego (US 3,904,611), pozwala zachować wiązanie podwójne w pozycji 15 5(10). Takie podejście syntetyczne nie było dotychczas stosowane w przypadku hydrolizy 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu.

Inne ketale o wzorze 2 nie zostały dotychczas opisane.

W rozwiązaniu według wynalazku ketal o wzorze 2 20 hydrolizuje się w warunkach zapewniających wysoką selektywność, pozwalającą otrzymywać 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -etynylo-5(10)-estren-3-on (tibolon) jako produkt główny reakcji. Z reguły otrzymuje się tibolon w znaczącym nadmiarze molowym w stosunku do 7 $\alpha$ -metylonoretindronu, wynoszącym co 25 najmniej 2:1, korzystnie 4:1, jeszcze bardziej korzystnie 8:1.

Przebieg reakcji otrzymywania tibolonu według wynalazku przedstawiono na schemacie.

Ketal o wzorze 2 otrzymać można z odpowiedniej pochodnej 4-en-3-on-19-norsteroidowej, w cyklu reakcji opisanych przez Liu, A. et al., *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2113 oraz przez Bucourt, R. et al. *J. Biol. Chem.* 1978, 253, 8221, wprowadzając na koniec grupę etynyłową w reakcji 3,3-ketalu 7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-17-onu z acetylenkiem metalu, np. z acetylenkiem litu w kompleksie z etylenodiaminą, acetylenkiem sodu lub acetylenkiem potasu. Reakcje takie opisane są na przykład w patentach GB 1298974; US 3,642,992; US 3,318,928.

W sposobie według wynalazku, cykliczny 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu o wzorze ogólnym 2, w którym R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> mają znaczenie podane w definicji związku 2, otrzymuje się przez kontaktowanie cyklicznego 3,3-ketalu 7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-17-onu o wzorze 4, w którym R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> mają wyżej podane znaczenie z acetylenkiem metalu w obojętnym rozpuszczalniku, przy utrzymywaniu temperatury mieszaniny reakcyjnej w zakresie od około -50°C do 30°C.

Tak otrzymany surowy 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu o wzorze 2 oczyszcza się przez krystalizację z układu rozpuszczalników zawierającego 0% - 50% THF, 0% - 50% 1,4-dioksanu, 0% - 50% toluenu i 0% - 100% octanu etylu, korzystnie z octanu etylu, który okazał się szczególnie skuteczny w oczyszczaniu produktu 5(10)-alkenowego z wszelkich pozycyjnych izomerów alkenowych.

3,3-Ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu o wzorze 2 poddaje się następnie hydrolizie w

obojętnym rozpuszczalniku organicznym, ewentualnie z dodatkiem wody.

W jednej postaci realizacji wynalazku hydrolizę prowadzi się w obecności kwasu, korzystnie kwasu organicznego.

5 Dobór parametrów reakcji hydrolizy jest szczególnie istotny dla otrzymywania pożądanego produktu reakcji.

Stwierdzono, że korzystne przesunięcie równowagi reakcji hydrolizy w kierunku produktu o budowie 5(10)-en-3-onu uzyskuje się prowadząc reakcję wobec kwasu protonowego o 10. średniej mocy ( $pK_a=2-5$  w środowisku wodnym). Odpowiednie kwasy wybrane są z grupy obejmującej kwas szczawiowy, octowy, fumarowy, mrówkowy, malonowy i p-toluenosulfonian pirydynium. Szczególnie korzystny jest kwas mrówkowy.

W innej postaci realizacji wynalazku hydrolizę prowadzi 15. się wobec soli metalu przejściowego lub soli litu bądź magnezu, korzystnie soli litu, żelaza, magnezu lub miedzi.

Odpowiednie sole stanowią na przykład siarczan miedzi(II), chlorek miedzi(II), chlorek żelaza(III), 20. tetrafluoroboran litu lub trifluorooctan magnezu. Najbardziej korzystny jest siarczan miedzi(II).

Reakcję hydrolizy prowadzi się w mieszaninie rozpuszczalników zawierającej 0% - 99% wody, 0% - 100% 25. współrozpuszczalnika wybranego z grupy obejmującej THF,  $CHCl_3$ , 1,4-dioksan,  $CH_2Cl_2$ , aceton, acetonitryl, keton etylowometylowy, keton dietylowy, 1,3-dioksolan, 1,2-dimetoksyetan, 1,2-dietoksyetan oraz 0%-100% alkoholu  $C_{1-4}$ .

Reakcję hydrolizy prowadzić można w szerokim zakresie temperatur od 0 do 200°C.

Stosując jako katalizator reakcji hydrolizy kwas o średniej mocy lub sól metalu otrzymuje się mieszaninę izomerów, zawierającą w przewadze pożądaną 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-3-on i znacznie mniejszą ilość 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-17 $\alpha$ -etynylo-4-estren-3-onu.

Otrzymaną mieszaninę tibolonu i 7 $\alpha$ -metylonoretisteronu rozdziela się w znany w chemii sposób, na przykład przez krystalizację, chromatograficznie lub łącząc te dwie techniki.

Wydajność otrzymanego po rozdzieleniu i oczyszczeniu tibolonu wynosi co najmniej ok.50%, w przeliczeniu na 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu.

Ilość powstającego w reakcji produktu ubocznego wynosi do 20% w przeliczeniu na 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu.

Otrzymany ubocznie 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-on można dogodnie przekształcić w reakcji z diolem w 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\alpha$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu o wzorze 2, który wykorzystuje się ponownie w syntezie tibolonu, w etapie hydrolizy.

Reakcję 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-onu o wzorze 3 z diolem prowadzi się w obecności kwasu protonowego, korzystnie kwasu p-toluenosulfonowego. Reakcja ta może być prowadzona w niepolarnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie benzenie, toluenie lub ksylenie, w obecności czynnika odwadniającego, na przykład ortomrówczanu alkilowego, korzystnie ortomrówczanu trimetylowego lub

ortomrówczanu trietylowego. Otrzymany ketal przed zastosowaniem go w reakcji hydrolizy oczyszcza się ogólnie przyjętym w syntezie organicznej sposobem, na przykład przez krystalizację, chromatograficznie lub łącząc te dwie

5 techniki. Szczególnie korzystne jest zastosowanie do oczyszczania krystalizacji z mieszanin rozpuszczalników organicznych zawierających octan etylu lub z samego octanu etylu.

Rozwiązanie według wynalazku umożliwia wytwarzanie

10 tibolonu w skali technicznej ze stosunkowo łatwo dostępnych związków wyjściowych, pochodnych 4-en-3-on 19-norsteroidów. Zastosowanie w reakcji hydrolizy nowych pośrednich 3,3-ketali pozwala ograniczyć liczbę etapów w syntezie tibolonu w stosunku do metod znanych i uniknąć niedogodności związanych

15 z trudnymi technologicznie warunkami redukcji Bircha. Powstający produkt uboczny można ponownie wykorzystać w reakcji hydrolizy, co pozwala zwiększyć sumaryczną wydajność procesu otrzymywania tibolonu oraz ograniczyć koszty jego wytwarzania.

20 Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania, nie ograniczając w żaden sposób jego zakresu.

#### Przykład 1

Wytwarzanie 3,3-etylenodioksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-17-onu

25 (wzór 4, R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> = H)

Bezwodny NaOAc (12.2 g), chlorochromian pirydinium (47 g, 218 mmol) i bezwodny CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (700 ml) umieszczono w kolbie o pojemności 2 litrów. Mieszaninę mieszano w atmosferze azotu

i ochłodzono do temp. 0°C. Wówczas dodawano przez 10 minut roztwór 3,3-etylenodioksy-17β-hydroksy-7α-metylo-5(10)-estrenu (36.1 g, 108.6 mmol) w bezwodnym CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Całość mieszano przez godzinę. Dodano izopropanol (6.0 ml) i mieszano przez 10 minut, po czym dodano Et<sub>2</sub>O (1.0 l). Po mieszanii przez dalsze 10 minut, mieszaninę przesączono, pozostałość przemyto eterem (3 x 150 ml), przesącze połączono, dodano bezwodną pirydynę (1 ml) i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 2 godziny. Następnie mieszaninę ekstrahowano 10% wodnym roztworem KHCO<sub>3</sub> (2 x 300 ml) i suszono nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (280 g). Środek suszący odsączono i przemyto CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml). Przesącze połączono, zatężono i wysuszono pod próżnią. Uzyskano jasnożółty szklisty osad (35 g, czystość ponad 95 % według TLC), który dodatkowo oczyszczano na krótkiej kolumnie flash wypełnionej żelem krzemionkowym (230-400 mesh, 0.4 kg, 15% EtOAc/heksan). Przemycie kolumny 20% EtOAc/heksanem pozwoliło uzyskać 3,3-etylenodioksy-7α-metylo-5(10)-estren-17-on w postaci bezbarwnego szklistego osadu (29.0 g; 80.8 %), który krystalizowano z eteru diizopropylowego (155 mL), otrzymując 3,3-etylenodioksy-7α-metylo-5(10)-estren-17-on o czystości analitycznej (16.81 g), w postaci bezbarwnych kryształów, t.t. 141.5-143.8 °C; [α]<sub>D</sub> = + 160.5° (28°C, c=1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.98 (4H, m), 2.47 (1H, m), 0.87 (3H, s, 18-Me), 0.83 (3H, d: 7.1 Hz, 7α-Me).

<sup>13</sup>C NMR) (CDCl<sub>3</sub>) δ 220,9, 128,0, 124,0, 108,2, 64,5, 64,2, 48,3, 47,3, 41,0, 40,5, 40,1, 38,4, 35,8, 31,9, 31,3, 26,7, 26,2, 24,7, 20,9, 14,0, 13,0.

## Przykład 2

Wytwarzanie 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu (wzór 2, R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> = H)

t-Butanolan potasu (71 g, 0.633 mol) umieszczono w atmosferze azotu w kolbie trójszyjnej o pojemności 1 litra, zaopatrzonej w termometr, chłodnicę zwrotną i nasadkę doprowadzającą acetylen. Do mieszaniny dodano bezwodny THF (550 ml) i całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 minut, po czym kolbę zanurzano w łaźni z lodem, mieszaninę ochłodzono do temp. 0°C i, energicznie mieszając, wprowadzono łagodnym strumieniem acetylen. Podczas dozowania acetyleny temperatura wzrosła do +8°C i utrzymywała się na tym poziomie przez 2 godziny, po czym spadła poniżej +4°C. W tym momencie przzerwano dopływ acetyleny i, mieszając energicznie, dodano roztwór 3,3-etylenodioksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-17-onu (28.6 g; 86.5 mmol) w bezwodnym THF (150 ml). Wznowiono dozowanie acetyleny, mieszaninę mieszano energicznie i chłodzono, tak aby temperatura utrzymywała się na poziomie +4 do +8°C. Po 4 godzinach mieszaninę ostrożnie przeniesiono w czasie 20 minut do 6-litrowego reaktora, zawierającego mieszaninę nasyconego NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O (2.0 l) i toluenu (1.0 l), mieszaną energicznie w atmosferze azotu i chłodzoną do 0°C. Po 45 minutach mieszania reaktor pozostawiono na 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie rozdzielono fazy i fazę organiczną osuszone nad bezwodnym Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (300 g). Środek suszący odsączono i przemyto EtOAc (200 ml), przesącze połączono i zatężono pod próżnią. Produkt wysuszone pod próżnią i krystalizowano z gorącego octanu etylu (100 ml),

chłodząc do temperatury pokojowej i pozostawiając na 14 godzin. Otrzymano czysty 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren (16.66 g, 54 %); t.t. 181-183°C;  $[\alpha]_D = +46.8^\circ$  (28°C, c=1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.98 (4H, m), 2.58 (1H, s), 0.85 (3H, s, 18-Me), 0.79 (3H, d: 7.1 Hz, 7 $\alpha$ -Me); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  128.2, 123.7, 108.3, 87.7, 79.7, 73.7, 64.4, 64.1, 47.4, 46.2, 41.4, 41.0, 39.8, 38.9, 38.5, 33.1, 31.4, 27.2, 26.2, 25.1, 22.0, 13.0, 12.9.

### 10 Przykład 3

Wytwarzanie 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-3-onu ( wzór 1)

3,3-Etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren (16.2 g, 45.4 mmol) rozpuszczono w bezwodnym THF (100 ml). Roztwór mieszano w temp. 40°C w atmosferze azotu, dodano etanol (99,8 %, 500 ml) i wodę (140 ml), a następnie 96% kwas mrówkowy (10.0 ml). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze 60°C. Po godzinie dodano metanol (100 ml) i kwas mrówkowy (5.0 ml) i kontynuowano mieszanie w atmosferze azotu. Przebieg reakcji kontrolowano na płytkach C-18 RP TLC (TLC w odwróconych fazach), rozwijanych 10% H<sub>2</sub>O/MeOH. Po 6 godzinach mieszaninę reakcyjną wylano do mieszaniny wody (1.5 l) i pirydyny (50 ml), mieszano i chłodzono w atmosferze azotu w temp. +15°C. Po 15 minutach dodano więcej wody (0.5 l) i mieszanie kontynuowano przez kolejne 30 minut. Mieszaninę pozostawiono na 14 godzin w temp. +4°C. Osad odsączono, rozpuszczono w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) i ekstrahowano 5% wodnym KHCO<sub>3</sub> (200 ml). Fazy rozdzielono, fazę organiczną



wysuszono nad bezwodnym  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (50 g), odsączono, zateżono i suszono pod próżnią. Otrzymano biały osad (14.0 g), który poddano rozdziałowi z zastosowaniem technik chromatografii kolumnowej i krystalizacji. Chromatografię prowadzono na

5 kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym 230-400 mesh, (300 g) w układzie rozpuszczalników 20% EtOAc - 20%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - 60% heksan. Krystalizację prowadzono z gorącego etanolu, powoli chłodząc próbkę do temperatury pokojowej i odsączając osad po kilkudziesięciu godzinach. W wyniku tych operacji otrzymano:

10 (a) 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)estren-3-on w postaci białego proszku (tibolon; 9.04 g, 63.7 %); t.t. = 165.8-168.8 °C;  $[\alpha]_D = +103.2^\circ$  (28°C, c=1, EtOH);

Czystość próbki oznaczona metodą HPLC, na kolumnie C-18 w procedurze standardowej ( $R_f = 8.42$  min.) wynosiła 99,12%.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 200 MHz)  $\delta$  2.73 (2H, m), 2.59 (1H, s), 0.88 (3H, s, 18-Me) i 0.84 (3H, d: 7.0 Hz, 7 $\alpha$ -Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 50 MHz)  $\delta$  211.4, 129.8, 124.5, 87.6, 79.6, 73.8, 47.4, 46.0, 44.9, 41.7, 39.5, 39.1, 38.9, 38.4, 33.0, 27.4, 27.1, 25.2, 22.0, 13.0 i 12.8; oraz

20 (b) 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-on (wzór 3; 2.70 g, 19.0%) w postaci bezbarwnych kryształów (krystalizowany dodatkowo z eteru diizopropylowego), t.t. 200.5-202.5°C;  $[\alpha]_D = (-) 24^\circ$  (20°C, c=1,  $\text{CHCl}_3$ ): 97.58%; UV  $\lambda_{\text{max}} = 241$  nm;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.83 (1H, s), 2.57 (1H, s), 0.91 (3H, s) i 0.78 (3H, d: 7.0 Hz) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.6, 165.0, 126.5, 87.5, 79.5, 74.0, 46.9, 45.9, 43.5, 43.3, 43.0, 42.0, 38.8, 36.6, 32.3, 30.7, 26.7 (2C), 22.2, 12.8 i 12.6 ppm.

25

## Przykład 4

Wytwarzanie 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-3-onu (tibolon, wzór 1)

3,3-Etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-  
 5 5(10)-estren (441 mg, 1.24 mmola) i bezwodny etanol (10 mL) mieszano w temperaturze 75°C w atmosferze azotu. W momencie uzyskania klarownego roztworu dodano metanol (5 mL), następnie szybko dodano roztwór CuSO<sub>4</sub>·5 H<sub>2</sub>O (320 mg, 1.28 mmola) w H<sub>2</sub>O (2 mL). Roztwór mieszano w atmosferze azotu,  
 10 utrzymując temperaturę łaźni ściśle w zakresie 73-76°C. Przebieg reakcji monitorowano za pomocą RP-TLC (C-18, eluent: 10% H<sub>2</sub>O w MeOH). Po 4.5 godz. dodano więcej CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (51 mg) i mieszanie w niezmiennych warunkach kontynuowano jeszcze w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę ochłodzono do +40°C i,  
 15 intensywnie mieszając, dodano 3%-owy wodny roztwór NaHCO<sub>3</sub> (70 ml) oraz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL). Fazy wytrząsano, następnie dokładnie rozdzielono i fazę wodną przemyto CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Połączone fazy organiczne osuszono nad bezw. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i zateżono pod próżnią. Produkty wyodrębniono stosując chromatografię  
 20 kolumnową na żelu krzemionkowym (230-400 mesh, 30 g), stosując jako fazę ruchomą mieszaninę rozpuszczalników: 20% EtOAc - 10% - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 70% heksan. Frakcje jednorodne na TLC zateżono i osuszono pod próżnią do stałej masy. W wyniku otrzymano

25 (a) 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)estren-3-on (tibolon, wzór 1, 190 mg, 49 %); biały krystaliczny osad; widmo <sup>1</sup>H-NMR tożsame z widmem wzorca, oraz

- (b) 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-on  
(wzór 3; 22 mg, 5.7 %); biały osad; widmo  $^1\text{H-NMR}$   
tożsame z widmem wzorca.

# 5 Przykład 5

Wytwarzanie 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu (wzór 2,  $R_1-R_4=H$ ) z 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-onu

- 17 $\alpha$ -Etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-on (3.46  
10 g, 11 mmol) i bezwodny tolueń (100 ml) mieszano w atmosferze  
azotu w temp. 65°C. Dodano bezwodny glikol etylenowy (12 ml),  
a następnie monowodzian kwasu p-toluenosulfonowego (0.20 g).  
Całość energicznie mieszano przez 2 minuty, po czym dodano  
bezwodny ortomrówczan etylu (3.50 ml). Mieszaninę mieszano  
15 przez 55 minut w temp. 63-65°C w atmosferze azotu. Dodano w  
kilku porcjach sproszkowany  $\text{NaHCO}_3$  (2.20 g), mieszano przez 5  
minut i dodano bezwodną pirydynę (0.50 ml). Dodano THF (25  
ml) i mieszaninę ochłodzono do temp. + 50°C, rozcieńczono  
EtOAc (100 ml) i dwukrotnie ekstrahowano 10% wodnym  $\text{KHCO}_3$  (2  
20 x 150 ml). Fazy rozdzielono, fazę organiczną rozcieńczono THF  
(20 ml), mieszaninę wysuszono nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , przesączono i  
zateżono pod próżnią. Surowy produkt (4.1 g) krystalizowano  
z gorącego EtOAc (30 ml). Krystalizujący roztwór pozostawiono  
w temperaturze pokojowej na 20 godzin i odsączono, otrzymując  
25 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-  
estren (2.46 g, 62%);  $^1\text{H-NMR}$  jak w Przykładzie 2.

zaczeknik Patentowy

*Marek Kosek*  
mgr Maria Kosek

5

## Zastrzeżenia patentowe

10

1. Sposób wytwarzania 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-onu o wzorze 1 przez hydrolizę 3,3-ketalu 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu, znamienny tym, że hydrolizie poddaje się 3,3-ketal 17 $\alpha$ -  
15 etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu przedstawiony wzorem ogólnym 2, w którym podstawniki R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> stanowią atomy wodoru albo grupy alkilowe C<sub>1-4</sub> albo R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone w pierścieniu dioksolanowym tworzą pierścień alicykliczny  
20 podczas gdy R<sub>2</sub> i R<sub>4</sub> stanowią atomy wodoru albo R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone w pierścieniu dioksolanowym tworzą pierścień aromatyczny podczas gdy R<sub>2</sub> i R<sub>4</sub> razem wzięte tworzą wiązanie chemiczne należące do pierścienia aromatycznego.
- 25 2. Sposób według zastrz.1, znamienny tym, że hydrolizie poddaje się 3,3-etylenodioksy-17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren.

3. Sposób według zastrz.1, znamieny tym, że otrzymuje się 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-on w nadmiarze molowym w stosunku do 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-onu (7 $\alpha$ -metylonoretindronu) wynoszącym co najmniej 2:1.

4. Sposób według zastrz.3, znamieny tym, że otrzymuje się 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-on w nadmiarze molowym w stosunku do 7 $\alpha$ -metylonoretindronu wynoszącym co najmniej 4:1.

5. Sposób według zastrz.4, znamieny tym, że otrzymuje się 17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-5(10)-en-20-yn-3-on w nadmiarze molowym w stosunku do 7 $\alpha$ -metylonoretindronu wynoszącym co najmniej 8:1.

6. Sposób według zastrz.1, znamieny tym, że reakcję hydrolizy prowadzi się w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego i wody wobec kwasu o  $pK_a=2-5$  w środowisku wodnym.

7. Sposób według zastrz.1 albo 6, znamieny tym, że stosuje się kwas wybrany z grupy obejmującej kwas szczawiowy, octowy, fumarowy, mrówkowy, malonowy, p-toluenosulfonian pirydynium.

8. Sposób według zastrz.7, znamieny tym, że stosuje się kwas mrówkowy.

9. Sposób według zastrz.1, znamieny tym, że reakcję hydrolizy prowadzi się w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego i wody wobec soli metali alkalicznych lub przejściowych.

10. Sposób według zastrz.9, znamienny tym, że reakcję hydrolizy prowadzi się wobec siarczanu miedzi(II).

11. Sposób według zastrz.1-10, znamienny tym, że reakcję hydrolizy prowadzi się w mieszaninie rozpuszczalników zawierającej 0%-99% wody, 0%-100% współrozpuszczalnika wybranego z grupy obejmującej THF,  $\text{CHCl}_3$ , 1,4-dioksan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , aceton, acetonitryl, keton etylowometylowy, keton dietylowy, 1,3-dioksolan, 1,2-dimetoksyetan, 1,2-dietoksyetan oraz 0%-100% alkoholu  $\text{C}_{1-4}$ .

12. Sposób według zastrz.1-11, znamienny tym, że reakcję hydrolizy prowadzi się w temperaturze 0-200°C.

13. Sposób według zastrz.1-12, znamienny tym, że ubocznie otrzymany w reakcji hydrolizy 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-on (7 $\alpha$ -metylonoretindron) o wzorze 3 poddaje się ketalizacji do 3,3-ketalu 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu o wzorze 2 i ponownie stosuje się w reakcji hydrolizy.

14. Sposób według zastrz.13, znamienny tym, że 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-4-estren-3-on o wzorze 3 przeprowadza się w 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu na drodze reakcji z wicynalnym diolem w obecności ortomrówczanu trialkilowego, kwasu protonowego i rozpuszczalnika węglowodorowego.

15. Sposób według zastrz.14, znamienny tym, że 3,3-ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu o wzorze 2, przed reakcją hydrolizy oczyszcza się przez krystalizację z rozpuszczalnika organicznego zawierającego 0%

- 50% THF, 0% - 50% 1,4-dioksanu, 0% - 50% toluenu i 0% - 100% octanu etylu, korzystnie z octanu etylu.

16. 3,3-Ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu przedstawiony wzorem ogólnym 2, w którym  
5 podstawniki R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> stanowią atomy wodoru albo grupy alkilowe C<sub>1-4</sub> albo R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> łącznie z atomami węgla, do których są przyłączone w pierścieniu dioksolanowym tworzą pierścień alicykliczny podczas gdy R<sub>2</sub> i R<sub>4</sub> stanowią atomy wodoru albo R<sub>1</sub> i R<sub>3</sub> łącznie z atomami węgla, do których są  
10 przyłączone w pierścieniu dioksolanowym tworzą pierścień aromatyczny podczas gdy R<sub>2</sub> i R<sub>4</sub> razem wzięte tworzą wiązanie chemiczne należące do pierścienia aromatycznego.

17. 3,3-Ketal 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu przedstawiony wzorem ogólnym 2, w którym podstawniki  
15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> stanowią atomy wodoru.

18. 3,3-Ketal według zastrz. 17, o czystości około 90%.

19. 3,3-Ketal według zastrz. 17, o czystości powyżej 90%.

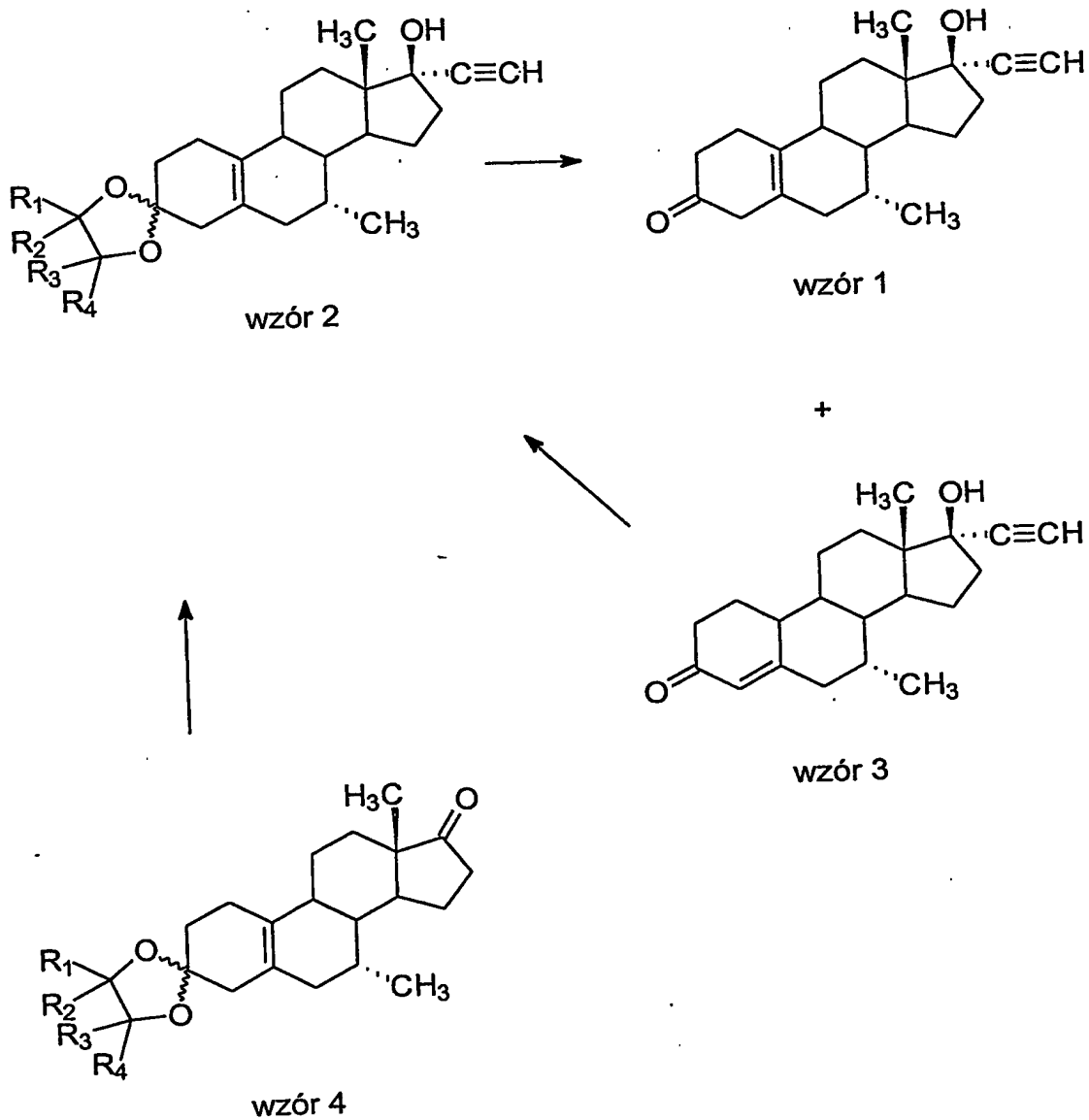
20. Sposób wytwarzania czystych 3,3-cyklicznych ketali 17 $\alpha$ -etynylo-17 $\beta$ -hydroksy-7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estrenu o wzorze ogólnym 2 zdefiniowanym w zastrz. 16, znamieny tym, że 3,3-cykliczny ketal 7 $\alpha$ -metylo-5(10)-estren-17-onu o wzorze ogólnym 4, w którym R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> mają znaczenie podane w  
25 zastrz. 16 poddaje się reakcji z acetylenkiem metalu w obojętnym rozpuszczalniku, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej w zakresie od około -50°C do około 30°C.

21. Sposób według zastrz. 19, znamienny tym, że proces prowadzi się w jednym etapie.

Rzecznik Patentowy

*Maria Kosek*  
mgr Maria Kosek





SCHEMAT

Rzecznik Patentowy  
*Marie Kosek*  
mgr Maria Kosek

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**